

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel BLÉCHET

Né le 12 juillet 1911, à Poissy (Eure-et-Loir)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU

SYNDROME SECONDAIRE

DE LA
CHIMIOTHÉRAPIE

(ACCIDENTS CUTANÉS)

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel BLÉCHET

Né le 12 juillet 1911, à Poissy (Eure-et-Loir)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

SYNDROME SECONDAIRE

DE LA

CHIMIOTHÉRAPIE

(ACCIDENTS CUTANÉS)

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT..... Bactériologie.
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHIRAY.		HEITZ-BOYER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES COUSINES BROCARD

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Officier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
Hommage de vive gratitude.*

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR A. TZANCK

Chevalier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a inspiré le sujet de ce travail
et qui nous a constamment aidé de ses
conseils.*

Hommage de respectueux dévouement.

A M. LE PROFESSEUR DEBRÉ

*Pour la bienveillance qu'il m'a témoi-
gnée.*

*En hommage de ma profonde recon-
naissance.*

A M. LE DOCTEUR SIDI

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR CUNÉO

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

M. LE DOCTEUR LESNÉ

Externat :

M. LE PROFESSEUR BROcq

M. LE PROFESSEUR LÉVY-SOLAL

M. LE DOCTEUR TZANCK

M. LE DOCTEUR THIBAUT

M. LE DOCTEUR BOLTANSKI

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME SECONDAIRE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

CHAPITRE I

Introduction.

De tout temps, des accidents ont été constatés après l'introduction d'une substance chimique dans l'organisme ; mais ils n'ont été étudiés et classés et on n'a tenté de les expliquer que depuis le développement de la chimiothérapie, avec l'apparition dans le domaine thérapeutique, des barbituriques, des antiseptiques et surtout de l'arsenic dans la médication antisypilitique et de l'or dans le traitement de la tuberculose.

Les produits employés sont très variés, les accidents très polymorphes et cependant, pour une substance bien définie, il n'y a pas d'accident spécial, exclusif. De même, qu'un agent médicamenteux n'a pas, à l'égard d'un germe microbien, une spécificité aussi absolue qu'on le croyait jadis, mais seulement une action élective, de même la perturbation organique produite n'est pas spécifique de la substance utilisée. Un même médicament donne de bons

résultats dans des maladies très diverses ; l'arsenic est utilisé aussi bien dans le traitement de l'amibiase, du paludisme que de la syphilis, le quinby à la fois contre la syphilis et la gomme tuberculeuse. Une substance, de composition chimique extrêmement différente (l'or, le mercure, l'arsenic, la quinine, etc.), quel que soit son mode d'introduction (usage externe, ingestion, injection), peut donner des accidents semblables, cutanés ou viscéraux.

La seule différence est qu'avec telle médication, tel accident sera fréquent et tel autre rare ; une injection de novar peut bien donner surtout une crise nitritoïde et des phénomènes cutanés, le bismuth une stomatite et une néphrite, l'aspirine une éruption urticarienne, le mercure des troubles digestifs ; mais novar, bismuth, aspirine, mercure, etc... sont tous capables, à des degrés divers, de provoquer des manifestations cutanées, nerveuses, articulaires, sanguines, etc... Il n'y a pas là, une différence de nature ; il n'y a qu'une variation dans la proportion des accidents.

Leur identité rend possible l'étude des accidents en un seul bloc et suggère l'idée d'une explication univoque, malgré leur extrême diversité d'origine.

Suivant la classification proposée par notre Maître M. Tzanck, nous les distinguerons, d'après leur date d'apparition, en trois classes :

a) les accidents *immédiats* qui surviennent d'emblée après l'injection, comme la crise nitritoïde, l'urticaire ;

b) les accidents *tardifs ou retardés* qui se voient n'importe quand, au cours de la médication et souvent des semaines ou même des mois après son interruption ; peuvent être considérés comme tels : l'érythrodermie, certains ictères, la majorité des accidents nerveux, les troubles sanguins (purpura, agranulocytose, anémie pernicieuse, aleucie hémorragique) ;

c) les accidents qui se produisent après deux ou trois injections, en règle après un intervalle libre de huit à quinze jours ; ce sont les accidents *médiats*, comme a proposé de les dénommer M. Tzanck ; leur ensemble constitue pour cet auteur un véritable syndrome secondaire de la chimiothérapie.

Ce syndrome est caractérisé par sa date d'apparition (dixième jour), son polymorphisme clinique (la manifestation pouvant atteindre tous les organes et tous les tissus : peau, sang, reins, foie, etc...), ses analogies pathogéniques.

Nous n'aborderons point l'étude des accidents immédiats et tardifs et parmi les médiats, nous envisagerons seulement les accidents cutanés, car comme le dit, M. Sidi dans sa thèse « leur investigation est plus facile et peut-être, permet-elle de comprendre des faits plus complexes qui se passent à l'abri du regard, dans l'intimité des viscères ».

Les accidents cutanés chimiothérapiques ont donné lieu à de nombreux travaux, spécialement depuis l'introduction des médicaments antisyphilitiques ; de nombreuses thèses ont été consacrées à ce sujet :

Boutelier 1920, Barbier 1923, Bodson 1924, Fourcade 1927, Savigny 1929, Garnier 1929, Sidi 1932.

Si sur la classification et la description des accidents, tous les auteurs sont maintenant d'accord, il n'en est pas de même sur leur mécanisme ; les discussions pathogéniques ont été et restent vives. Pourtant, on semble admettre de plus en plus que le médicament n'explique pas tout le problème.

CHAPITRE II

Historique.

Autrefois, sans exception tous les auteurs affirmaient l'origine toxique des accidents cutanés chimiothérapiques ; aussi étaient-ils étudiés dans les traités de toxicologie et Brouardel en fit une étude détaillée.

Ce n'est que depuis l'apparition de l'arsenic en thérapeutique antisypilitique que de nouvelles conceptions se firent jour.

MÉDICATION ARSÉNIQUE.

L'arsénobenzol ou salvarsan ou « 606 » fut introduit par Ehrlich en 1909 le novar le fut en 1910.

En 1912, Braüer tente une classification des accidents cutanés provoqués par la médication arsénique ; il distingue « les dermatoses primaires » où il fait rentrer les exanthèmes cutanéomuqueux et les variétés folliculaires, urticariennes, et « les dermatoses secondaires » : herpès, zona.

Un peu plus tard, Hudelo, Montlaur, Robineau étudient les éruptions. Puis Nicolas et Moutot en signale divers types : scarlatiniforme, morbilliforme,

polymorphe, etc., mais sans faire une étude d'ensemble.

Enfin en 1917, 1919, 1920, M. Milian précise la question et isole « l'érythème du neuvième jour » qu'il distingue des érythrodermies et classe les variétés d'éruptions qui surviennent à cette date.

Dès le début de l'emploi des arsénobenzols, l'origine toxique des accidents fut admise. Leredde le premier combattit cette hypothèse et affirma l'origine anaphylactique des accidents. M. Milian admit une cause infectieuse et développa sa théorie du « biotropisme ».

Enfin, une nouvelle explication a été donnée plus récemment par Tzanck qui y voit des phénomènes d'intolérance et qui, dans plusieurs publications, mit en évidence le rôle du terrain.

Intoxication, biotropisme, intolérance, telles furent successivement les trois interprétations proposées ; plus loin, nous les étudierons et les discuterons, en laissant de côté les termes litigieux et le plus souvent insuffisamment précisés de : anaphylaxie, idiosyncrasie, allergie, choc, colloïdoclasie...

AUTRES MÉDICATIONS.

C'est avec l'arsenic que les accidents cutanés sont les plus fréquents ; leur proportion varie suivant les statistiques entre 0,4 et 10 %.

Les accidents dus au bismuth sont plus rares : ils sont moins graves. Introduit comme traitement anti-syphilitique à la suite des travaux de Sazerac et Leva-

diti, en 1920, le bismuth a donné des accidents, signalés dès le début de son emploi, par Lortat-Jacob et Roberti ; par Gilbert, par Gaté et Leveuf, etc... Tout comme pour l'arsenic, ses accidents se voient précocement (observation de Sézary et Benoît) ou tardivement (observation de Hudelo, Simon et Richou).

Avec le traitement conjugué arséno-bismuthique, contrairement à ce qu'on avait craint au début, les accidents ne sont pas plus fréquents qu'avec les deux médicaments administrés isolément (Sézary).

Le premier sel d'or fut employé dans le traitement de la tuberculose en 1914, sous le nom de sanocrysine ou hyposulfite double d'or et de potassium, découvert par Fordos et Gélis en 1843 ; depuis, de nombreuses substances auriques furent introduites : crysalbine, thiocrysine, etc... Les manifestations cutanées, qui leur sont dues, ont été groupées par M. Gougerot et Jean Weill, par Lebeuf et Mollard ; on doit à M. le professeur Gougerot la présentation de nombreuses aurides ; les thèses de Asdery et Garderet leur sont consacrées.

Le mercure (huile grise ou calomel ; sublimé ou cyanure) donne des accidents cutanés semblables.

N'importe quelle autre substance chimique est capable de les produire ; citons seulement les barbituriques (véronal, gardénal), la quinine, l'aspirine, le jaune d'acridine, etc...

Quel que soit le médicament employé, les aspects cliniques sont les mêmes et les problèmes pathogéniques sont identiques.

CHAPITRE III

Etude clinique des accidents cutanés.

Au cours de la chimiothérapie, les accidents cutanés sont très fréquents et très divers quant à leur date d'apparition et leur aspect ; signalons entre autres l'herpès, le zona, l'urticaire, les érythèmes, les érythrodermies, etc...

Parmi ces éruptions, certaines comme l'herpès, le zona, les pyodermites apparaissent manifestement comme des accidents d'exaltation, appelés autrefois accidents de sortie ; ils peuvent survenir *n'importe quand* au cours de l'éruption.

D'autres accidents sont *immédiats*, se produisent aussitôt après l'introduction dans l'organisme de la substance chimique ou après quelques heures seulement de retardement ; tel est le cas de l'urticaire.

D'autres au contraire, *tardifs*, se voient au moins quinze jours après la première injection, très exceptionnellement après dix jours, souvent des semaines ou même des mois après la cessation du traitement ; le type de ces éruptions tardives est l'érythrodermie, accident pouvant être de la plus haute gravité et nécessiter l'interruption du traitement.

Entre ces accidents immédiats et tardifs, existe une série d'éruptions de type morphologique divers (scar-

latiniforme, morbilliforme, roséoliforme, etc...), mais survenant à la date identique du dixième jour ; ce sont les accidents que M. Tzanck a proposé d'appeler *secondaires ou médiats*. Ils ont été très nettement distingués des érythrodermies par M. Milian, dans deux publications, l'une de 1917, l'autre de 1919. M. le professeur Gougerot a proposé, au lieu de la date très précise du neuvième jour, une limite d'apparition moins étroite. On admet que ces accidents se produisent avec une fréquence toute particulière du huitième au treizième jour, après la première injection, qu'il y ait eu ou non des injections intermédiaires. La manifestation cutanée la plus évidente à cette période est l'érythème, quelle qu'en soit la variété clinique.

Après avoir indiqué la date d'apparition de ces accidents, leurs aspects morphologiques, M. Milian en a tenté l'explication ; il a invoqué la notion de « biotropisme ». Sans entrer pour le moment dans l'exposé de cette théorie et dans les discussions auxquelles elle a donné lieu, disons seulement que cet auteur entend par ce terme le « réveil d'un microbisme latent » ; les microbes par suite de l'introduction dans l'organisme d'une substance chimique, verraient leur virulence exaltée, deviendraient pathogènes et contagieux, d'où les accidents en série. M. Milian fait de ces érythèmes des maladies infectieuses ; c'est la notion d'érythème biotrope. Après une incubation fixe, c'est « l'érythème du neuvième jour », accompagné d'angine érythémateuse avec une

symptomatologie qui évoque celle d'une maladie éruptive ; de cette ressemblance faisant une identité, M. Milian affirme que l'érythème rubéoliforme est une rubéole, l'érythème morbilliforme une rougeole, l'érythème scarlatiniforme, une scarlatine.

Si la distinction faite par M. Milian entre les diverses éruptions est admise de tous, l'interprétation qu'il en a donnée, est très discutée. Notamment M. Tzanck a relevé à diverses reprises, les caractères qui permettent de les opposer.

Pour étudier objectivement le problème des accidents cutanés secondaires, nous le diviserons en deux parties :

- 1^o distinctions entre l'éruption du dixième jour et l'érythrodermie ;
- 2^o distinctions entre les variétés d'éruption du dixième jour et la maladie infectieuse correspondante.

Ces distinctions faites, nous pourrions porter une vue d'ensemble sur les érythèmes du dixième jour.

Caractères distinctifs entre l'érythrodermie et l'érythème du dixième jour.

ÉRYTHRODERMIE

ÉRYTHÈME DU 10^e JOUR

1. *Date d'apparition.*

Accident tardif, en règle après le 15^e jour.

Accident secondaire, 10^e jour.

S'il survient, exceptionnellement, au 10^e, c'est une forme débutive ou larvée.

2. *Clinique.*

Eruption précédée de prodromes.	Eruption en règle, 1 ^{er} symptôme.
Eruption avec vésicules, œdèmes.	Eruption rubéoliforme, morbilliforme, etc.
Existence de signes généraux dans les formes graves.	Parfois concomitance de poussées fébriles, même dans les formes bénignes.
Aboutit à l'eczéma.	Jamais d'eczématisation.
Prurit.	Pas de prurit.
Desquamation.	Pas de desquamation.

3. *Evolution.*

En 6 semaines, 2 mois ou davantage.	Très brève, 1 ou 2 jours.
-------------------------------------	---------------------------

4. *Tests.*

Réaction épidermique.	Tests épidermiques négatifs.
Intradermo +, sauf à la période de début.	Tests tissulaires négatifs.

5. *Pathogénie.*

Accident en faible part toxique, surtout d'irritation tissulaire.	Déséquilibre vaso-moteur.
---	---------------------------

6. *Sanctions thérapeutiques.*

Nécessité d'interrompre le traitement.	Possibilité de poursuivre le traitement.
--	--

Caractères distinctifs entre l'érythème morbilliforme et la rougeole.

ROUGEOLE

ÉRYTHÈME MORBILLIFORME

1. *Début.*

12 à 14 jours d'incubation.	10 jours d'incubation.
Catarrhe oculo-naso-laryngé.	Pas de catarrhe.
Signe de Koplick.	Pas de Koplick.

2. *Eruption.*

Débute derrière les oreilles.	Débute n'importe où.
Extension progressive, jour par jour : face, tronc, membres.	Pas d'extension caractéristique.
Formée de macules semblables, réunies en corymbes.	Taches plus disparates.
Toujours des intervalles de peau saine.	Des éléments confluent, surtout au thorax.

3. *Evolution.*

Complications pulmonaires fréquentes et graves.	Jamais de complication.
---	-------------------------

4. *Prophylaxie.*

Contagion très grande.	Contagion rarissime et discutable.
Isolement rigoureux et précoce.	Pas de mesures d'isolement à prendre.
Maladie immunisante.	Absence d'immunité.

Caractères distinctifs entre l'érythème scarlatiniforme et la scarlatine.

SCARLATINE

ÉRYTHÈME SCARLATINIFORME

1. *Début.*

Période d'incubation variable 4 à 5 jours en moyenne.	Période d'incubation fixe de 10 jours.
---	--

2. *Eruption.*

Débute aux plis de flexion.	Débute peu aux plis de flexion.
S'étend à la totalité du corps.	Respecte une grande partie du corps.
Desquamation constante.	Pas de desquamation.
Jamais d'eczématisation.	Passage à l'eczématisation.
Phénomène d'extinction de Schultz-Charlton.	Pas de Schultz-Charlton.

3. *Evolution.*

Donne des complications.	Pas de complication.
--------------------------	----------------------

4. *Prophylaxie.*

Contagion-isolement nécessaire.	Pas de contagion, pas de nécessité d'isoler.
Maladie immunisante.	Pas d'immunité ; une nouvelle injection peut déclancher un nouvel érythème.
Réaction de Dick.	Pas de Dick.

**Caractères distinctifs entre l'érythème rubéoliforme
et la rubéole.**

RUBÉOLE

ÉRYTHÈME RUBÉOLIFORME

1. *Début.*

Incubation d'au moins 14 jours.	Incubation de 10 jours.
---------------------------------	-------------------------

2. *Eruption.*

Eruption à type morbilliforme ou scarlatiniforme.	Eruption toujours identique.
Adénopathies multiples caractéristiques.	Pas d'adénopathies caractéristiques.

3. *Prophylaxie.*

Epidémicité.	Pas d'épidémicité.
Contagiosité extrême.	Pas de contagiosité.
Immunité.	Pas d'immunité.

Nous devons ajouter qu'en étudiant les variétés de ces éruptions cutanées, nous verrons que les érythèmes morbilliforme et scarlatiniforme ne forment pas deux entités, qu'il y a des formes mixtes, associées ou consécutives, alors que la rougeole et la scarlatine ne s'intriquent jamais.

Tel le cas, signalé par M. Tzanck, d'un de ses malades qui fit, au cours d'une série de novar, une éruption morbilliforme, puis scarlatiniforme, enfin érythrodermique.

A. — Les éruptions cutanées du dixième jour.

Cette analyse nous permet d'envisager maintenant d'un bloc les érythèmes du dixième jour.

D'après Garnier dans sa thèse (1929), ils seraient huit à dix fois plus fréquents que les érythrodermies.

D'après Maigron, ils se verraient davantage chez la femme que chez l'homme ; mais des publications plus récentes donnent le droit d'affirmer que le sexe n'intervient pas, pas plus d'ailleurs que l'âge.

Ces accidents cutanés existent aussi bien au cours de la médication par voie digestive que par voie parentérale.

Ils ont des caractères communs dans leur mode d'apparition.

Le début passe le plus souvent inaperçu. Quand, par hasard, on peut l'observer, on note de la céphalée plus ou moins vive, des nausées, parfois des frissons, une température à 39°. Ces prodromes ne précèdent jamais l'éruption de plus d'un jour, parfois seulement de quelques heures.

En même temps, on peut voir survenir un exanthème : conjonctivite, rougeur œdémateuse de la muqueuse bucco-pharyngée, angine rouge ou pulsatée.

Les aspects morphologiques des éruptions sont divers ; disons tout de suite que la multiplicité de ces

formes est due, non à la dose du médicament, mais à la façon dont le sujet réagit ; c'est surtout une question de terrain.

En suivant la classification donnée par M. Milian, nous étudierons successivement, dans les érythèmes du dixième jour.

l'érythème scarlatiniforme,
l'érythème morbilliforme,
l'érythème rubéoliforme,
l'érythème mixte,
l'érythème associé.

En dehors de ces variétés essentielles, nous verrons des formes plus rares et de moindre importance :

l'érythème polymorphe,
l'érythème noueux.

Si à l'érythème se surajoute de l'œdème :

l'érythème ortié.

Enfin certains érythèmes surviennent quelquefois au dixième jour, sans que ce soit une forme caractéristique de la période médiate :

les éruptions vésiculeuses et bulleuses,
les érythrodermies,
les lichens plans.

ERYTHÈME SCARLATINIFORME.

C'est la variété la plus fréquente d'après M. Milian qui en signale 9 cas sur 21 ; actuellement, on tend à admettre qu'elle est beaucoup plus rare.

L'érythème est le plus souvent formé par une éruption généralisée, commençant par des plaques rouges, siégeant indifféremment aux faces d'extension des avant-bras, des mains, des pieds, à la nuque, au thorax, aux plis articulaires. Ces plaques s'étendent, se réunissent, couvrent une partie du corps, laissant des îlots de peau saine.

Parfois l'éruption reste localisée à un point très limité, à la nuque et aux mains notamment, n'ayant aucune tendance à la généralisation.

Cet érythème peut ne présenter qu'une teinte rose, plus ou moins vive ; dans d'autres cas, à la vérité plus rares, il donne l'aspect d'une éruption scarlatineuse avec sa teinte rouge écarlate, vernissée, piquetée sur le fond de taches plus foncées. L'éruption au niveau des plis articulaires présente parfois un aspect eczémateux, humide et suintant.

Il est rare de constater des modifications d'aspect de la langue.

Un cortège de signes généraux accompagne parfois l'éruption : une température variant entre 38°5 et 40°, céphalée, quelquefois vomissements.

Presque jamais apparaît de la desquamation ; quand par hasard elle existe, elle est extrêmement discrète.

L'évolution de cet érythème est variable : tantôt il est éphémère ; au bout de quelques jours, tout est rentré dans l'ordre ; la durée qui est en général de deux à quatre jours, peut dans certains cas, se réduire à quelques heures ; tantôt il n'est que le premier stade d'une érythrodermie.

N'importe quel médicament peut donner un érythème scarlatiniforme. Les observations abondent où la mercure et le novar le produisent. Decrop en signale l'apparition après une injection de muthanol et, Breton, après une injection de cacodylate de soude, avec poussée identique à chaque injection.

ERYTHÈME MORBILLIFORME.

Milian en a observé 2 cas sur 24 ; mais des observations plus récentes semblent devoir en augmenter la proportion. Boutelier, dans sa thèse, donne le pourcentage de 42 %.

Après un début sensiblement analogue à celui de l'érythème scarlatiniforme, l'éruption apparaît sans siège de prédilection ; elle est constituée par de petites taches rosées, de la grosseur moyenne d'une lentille, parfois légèrement papuleuses, s'étendant très rarement à toute la surface corporelle.

Elle peut être accompagnée d'une rougeur diffuse et d'une tuméfaction de la face.

Il est fréquent de constater en même temps que cet érythème, un exanthème, de la conjonctivite, une angine, une adénopathie dure et douloureuse, surtout

sous angulo-maxillaire et cervicale postérieure.

Une fièvre modérée, parfois au contraire élevée à 40°, de la céphalée viennent compléter le tableau clinique.

L'évolution est brève. Au bout de trois à six jours, quelquefois dès le deuxième jour ou même plus tôt, dès le premier jour, tout a disparu ; il est possible que dans les jours suivants, l'éruption reprenne, mais elle est sans lendemain. Tel est le cas, signalé par Kall, où l'éruption qui avait disparu en deux jours, reprit et dura encore deux jours.

Les réactogènes qui provoquent cet érythème sont multiples : cubèbe, copahu, novar.

Caussade, Tardier, Lacapère signalent une éruption morbilliforme à la suite d'absorption de luminal, Marceron et Imbert, au cours d'une série d'injection intraveineuse de jaune d'acridine.

ERYTHÈME RUBÉOLIFORME.

M. Milian a rencontré cette variété d'érythème dans 2 cas sur 21. Dans sa thèse récente, Boutelier le signale dans 13 cas sur 30.

Les signes généraux précèdent ou suivent l'éruption : céphalée, nausées, température à 38°, 39°. L'éruption débute par une rougeur très peu foncée de la peau, sur le fond de laquelle ne tardent pas à se dessiner des petites taches plus rouges, un peu surélevées, de un demi-centimètre de diamètre environ, lenticulaires, isolées, pas très régulièrement arrondies ;

elles s'étendent rapidement à tout le revêtement cutané ; ces éléments sont plus petits que dans la variété morbilliforme et restent isolés.

Il existe du prurit.

En plus de cet érythème, il est possible d'observer des lésions muqueuses, sous l'aspect de petits éléments, à la face interne des joues, parfois des érythèmes, des angines.

La desquamation est dans la règle, absente.

La durée de l'érythème rubéoliforme varie de quelques heures à huit jours, le plus souvent quatre jours en moyenne.

ERYTHÈME MIXTE.

Parfois les érythèmes sont constitués par des taches qui ne peuvent être classées dans l'une des variétés précédentes ; les taches sont d'une teinte rouge, claire ou vive, d'une dimension variant de celle d'une lentille à celle d'une pièce de deux francs ou même davantage ; la confluence se fait par places.

Les signes généraux sont peu marqués et la durée de l'éruption est éphémère.

ERYTHÈMES ASSOCIÉS.

Tzanck a proposé de classer dans cette catégorie les érythèmes où l'éruption a par endroits un aspect scarlatiniforme et par ailleurs, un aspect morbilliforme.

Par exemple, au niveau du dos, l'éruption peut être rouge, scarlatineuse, diffuse, alors qu'elle est plutôt morbilliforme au thorax et au niveau des bras, et qu'aux extrémités des membres, elle prend un caractère hémorragique.

ERYTHÈME POLYMORPHE.

L'érythème polymorphe peut survenir une semaine après la première injection de novar.

Précédée ou non de signes généraux, l'éruption est formée le plus souvent d'éléments érythémato-papuleux, constitués par des taches lenticulaires ou nummulaires, à centre livide ou cyanotique, entouré d'une collerette rouge vif qui lui donne l'aspect en cocarde. L'éruption peut évoluer sous cette seule forme, mais elle peut aussi prendre le type vésiculo-bulleux.

Le nombre des éléments varie de quelques-uns, disséminés, à une véritable généralisation.

Leur siège de prédilection est le membre supérieur et spécialement les doigts, le coude, le poignet.

Tzanck et Cord ont opposé les érythèmes polymorphes infectieux où il existe des arthralgies et une angine, aux érythèmes polymorphes d'intolérance qui n'ont pas de signes généraux, sont prurigineux et occasionnés par les médicaments les plus divers.

ERYTHÈME NOUEUX.

L'érythème noueux est rare. Il peut très bien apparaître après un érythème polymorphe.

Il est marqué par un état fébrile, des arthralgies et la modalité caractéristique de son éruption érythémateuse sur son élément nodulaire dur et douloureux.

Braüer a signalé un cas d'érythème noueux s'accompagnant de purpura : forme de purpura rhumatoïde.

L'évolution de cet érythème est brève ; sa durée est en moyenne de deux à quatre jours.

ERYTHÈME ORTIÉ.

L'éruption se produit le plus souvent sans prodromes, aux avant-bras ou au bras, se généralisant ensuite ou restant localisée.

C'est un érythème formé d'éléments prurigineux, de taille variable, urticariens.

Les signes généraux peuvent exister ; les muqueuses peuvent être atteintes ; il peut y avoir des arthralgies.

La durée est variable, mais toujours éphémère, d'un jour ou même moins, à six jours.

Toujours l'évolution est bénigne.

Braüer signale un cas où les éruptions ortiées se produisent à deux injections consécutives, n'apparaissant plus à la troisième injection, faite à dose aussi élevée qu'aux précédentes.

ERUPTIONS VÉSICULEUSES.

Ces formes se voient accessoirement vers le dixième jour ; elles sont moins fréquemment observées ; elles sont bénignes et fugaces.

L'*herpès* coexiste fréquemment avec les divers types d'érythèmes. Sa localisation est variable ; son siège de prédilection est le visage et les organes génitaux. On ne s'expose pas en général à des récives en poursuivant le traitement.

Fujitani et Watenabe ont observé, à la suite d'injections de salvarsan, un *herpès* labial chez des malades présentant en même temps des exanthèmes scarlatiniforme, morbilliforme et même urticarien.

Le *zona* peut apparaître à n'importe quelle région ; il est surtout ophtalmique, thoracique ou fessier.

Il est accompagné ou non de phénomènes fébriles et douloureux.

Le traitement peut être continué et repris sans inconvénient.

Le *zona* survient à la suite de n'importe quelle médication ; Martineau, Léri, Tzanck et Mlle Linsier l'ont signalé au cours d'un traitement bismuthique.

ERUPTIONS BULLEUSES.

Elles sont assez rares et peuvent se voir à une période quelconque du traitement.

Il peut s'agir (cas de Hudelo et Montlaur) d'une éruption pemphigoïde généralisée où il existe des bulles volumineuses à contenu clair ; dans d'autres cas, l'éruption est localisée ; son siège le plus fréquent est alors les membres.

Enfin au lieu de bulles, ce peuvent être des pyodermites de types divers.

Ces éruptions pustuleuses sont soit isolées soit accompagnées ou précédées d'un érythème ou d'une érythrodermie.

ERYTHRODERMIE.

Les érythrodermies sont en règle des accidents tardifs ; pourtant dans certains cas, elles se voient plus tôt, dix jours ou même huit jours après la première injection.

Le plus souvent l'éruption est précédée d'un symptôme révélateur : le prurit ; prurit localisé aux plis du coude et surtout généralisé.

Parfois avant d'être érythrodermique, l'éruption est d'abord morbilliforme ou scarlatiniforme.

La rougeur apparaît en général aux plis articulaires ; de rose qu'elle est au début, elle devient ensuite d'un rouge vif ; elle disparaît à la pression, s'accompagne d'une augmentation de la chaleur locale. Elle a tendance à gagner tout le corps, mais le plus souvent, il subsiste des îlots de peau indemne.

En même temps, on constate l'apparition d'un œdème caractéristique, le plus fréquemment généralisé et très accusé dans les cas typiques.

Cet œdème s'accompagne d'infiltration dermique, s'opposant aux mouvements des articulations.

La peau est recouverte de petites vésicules très nombreuses qui peuvent confluer, donner de véritables bulles ou se rompre, produisant alors un suintement plus ou moins abondant et irrégulier.

A la deuxième semaine de l'évolution, se produit

la desquamation ; les squames sont de dimensions variables, tantôt furfuracées, tantôt, comme aux mains, formant de véritables doigts de gant.

Certaines érythrodermies s'accompagnent de troubles des phanères ou des muqueuses ; les unes sont apyrétiques, les autres ont une température à 39°.

L'évolution peut être grave, c'est « la note sombre dans la gamme des accidents cutanés chimiothérapiques ». Il est possible qu'il y ait des récidives ou des complications (pyodermites).

Il faut cesser le traitement immédiatement et pour toujours.

Ces érythrodermies se voient aussi bien dans la médication par l'arsenic que par l'or ou le bismuth. Telles les érythrodermies auriques dont M. le professeur Gougerot a rapporté de nombreux cas : au huitième jour (Gougerot et Iglésias), au onzième (Gougerot, Burnier, Cohen et Patte), au onzième encore (Gougerot, Cohen et Patte).

LICHENS PLANS.

Depuis 1921, à la suite des travaux de Queyrat et Rabut en France, Bruschke et Freymann en Allemagne, Allen en Angleterre, on a signalé, au cours d'un traitement chimiothérapique, de nombreux cas de lichens plans.

Les uns sont typiques, formés de papules de petite taille, polygonales, bien limitées, aplaties et brillantes, perceptibles au doigt, à surface striée, se réunissant

pour former une véritable mosaïque. Ces papules siègent de préférence à la face antérieure des avant-bras, des poignets et sont le plus souvent prurigineuses ; elle s'accompagnent souvent de lichens des muqueuses.

Les autres sont atypiques, sauf les éléments des muqueuses. Ils ont été bien étudiés par M. le Professeur Gougerot. Ils peuvent être érythémateux ou érythémato-squameux, imiter les parakératoses ou des eczématides ; un examen histologique montre qu'il s'agit bien d'un lichen plan. Ultérieurement ces formes peuvent se transformer en lichen corné ou en érythrodermie.

Janselme et Burnier, Montpellier et Lacroix continuent le traitement arsenical, quand le lichen survient au cours d'injections de novar, et celui-ci disparaît à la fin du traitement.

Les lichens auriques sont aussi fréquents que les lichens arsénobenzoliques, surtout avec la chrysothérapie intra-veineuse, mais aussi intramusculaire.

Le bismuth, le mercure, l'iodure de potassium, l'acétate de thallium sont également capables de déclancher l'apparition de ces lichens plans.

OBSERVATIONS

Les observations de malades présentant des éruptions du dixième jour, sont très nombreuses. N'ayant pas à signaler des cas différents de ceux qui ont déjà

été publiés, nous nous contenterons de rapporter trois observations.

Observation 1. — *Erythème scarlatiniforme et morbilliforme*
(Service de M. Tzanck, Hôpital Saint-Louis).

M^{me} Lucienne L..., âgée de 20 ans, entre le 26 avril 1937 pour une éruption de papules syphilitiques secondaires datant de 1 mois ; chute des cheveux depuis 15 jours ; rate perceptible sur 2 ou 3 travers de doigt ; rien aux autres organes.

B.-W. + + + +.

Elle reçoit :

1 bivatol le 29 avril ; 0,15 de novar le 30 avril ; 0,30 de novar le 1^{er} mai ; 1 bivatol le 2 mai ; 0,45 de novar le 3 mai ; 0,60 de novar le 4 mai, 1 bivatol le 5 mai ; soit en tout : 3 bivatol et 4 novar (dose totale 1 gr. 50).

Le 6 mai, montée thermique brusque à 40°.

Le 7, T° à 38°3.

Le 8, apparition de l'éruption (soit 9 *jours* après la première injection). Suspension du traitement.

Eruption à la fois morbilliforme et scarlatiniforme, un peu prurigineuse.

Scarlatiniforme aux coudes où elle fait le tour du membre, aux genoux.

Morbilliforme par endroits.

Rien aux paumes ni aux plantes.

A la face, rougeur diffuse.

Quelques éléments à la nuque et aux régions mastoïdiennes.

Ni angine, ni Koplick, ni adénopathie.

Le 11 mai, disparition de l'éruption (soit une durée de trois jours).

Le 12 mai, reprise du traitement (à la dose de 0,45), sans apparition d'un accident quelconque.

Observation 2. — *Erythème morbilliforme récidivant, accompagné de troubles intestinaux.*

(Observation recueillie à Saint-Louis dans le service de M. Tzanck.)

M. Raymond D..., âgé de 20 ans, fait le 16 mai 1937, un chancre du frein de la verge. Ultra +.

Adénopathies épitrochléenne et cervicale.

Céphalée ; chute des cheveux.

Traitement institué le 19 mai, à raison de :

2 bivatol par semaine,

1 cyanure de mercure par jour.

Au troisième bivatol, au septième cyanure, c'est-à-dire 7 jours après le début du traitement :

Apparition d'un érythème morbiliforme, auquel s'ajoute de la gastro-entérite (diarrhée, ...).

L'éruption s'éteint en deux jours.

Le traitement est suspendu pendant 4 jours, puis on fait à nouveau et en même temps 1 bivatol et 1 cyanure.

Le jour même, une heure après ces injections, soit le onzième jour après la première injection de bivatol et de cyanure, il se produit à nouveau un érythème morbilliforme généralisé, avec œdème de la face, élévation thermique, diarrhée, sans vomissement.

Le lendemain tout est rentré dans l'ordre.

Antécédents : rougeole, scarlatine, diphtérie dans l'enfance.

Observation 3. — *Erythèmes récidivants* (malade vue seulement au troisième accident cutané), publiée par M. Tzanck au Congrès des Dermatologistes, Lyon, juillet 1934.

P. J..., âgée de 40 ans, subit, à la suite de la constatation d'un B.-W. + :

une série de quinby bien supportée,
une série de bivatol,
une série de muthanol.

Le B.-W. restant positif, on lui fait :

0,15, 0,30, 0,45 de *novar*.

Le lendemain de cette dernière injection, soit 10 *jours* après le début de la thérapeutique arsénobenzolique, se produit une éruption généralisée, érythémateuse, assez prurigineuse, qui disparaît le lendemain. On poursuit le traitement.

Série de quinby, bien supportée. Repos de 6 mois. 1 série de bivatol, repos 2 mois. 1 série de quinby.

Le B.-W. restant +, on pratique :

Des injections de *crisalbine* : 0,05, puis 0,05, puis 0,10; on maintient cette dose, à raison de 2 injections par semaine. 10 *jours* après la première injection : éruption généralisée de plaques érythémateuses avec prurit intense ; l'éruption dure trois jours.

On reprend la *crisalbine* et encore 10 *jours* après la reprise du traitement, elle fait un érythème pour lequel on voit la malade pour la première fois : érythème scarlatiniforme à tous les endroits exposés au soleil, morbilliforme par ailleurs, très prurigineux.

M. Tzanck résume et commente cette observation en ces termes : « il s'agit d'une malade qui, trois fois de suite, a fait une éruption au dixième jour d'une médication chimiothérapique : après le novar d'abord, en 1930 ; après une première tentative d'aurothérapie, en juin 1934 ; lors d'une reprise de traitement le mois suivant.

Or, cette éruption se présente simultanément sous deux aspects morphologiques : morbilliforme et scarlatiniforme.

Chaque fois, l'éruption a été excessivement prurigineuse. Chaque fois, elle a empêché la continuation du traitement. Comment interpréter ces faits ? Malgré la date fatidique du dixième jour, nous voyons là une éruption d'alarme d'érythrodermie, et nous pensons qu'il nous suffirait de poursuivre tant soit peu le traitement pour obtenir le stade œdémateux et vésiculeux ».

Cette observation montre bien la distinction qu'il y a lieu de faire entre l'érythème du dixième jour, non prurigineux, et l'érythrodermie, larvée et débûtante, survenant précocement, au dixième jour, et qui est toujours prurigineuse.

L'existence de prurit au cours d'un érythème doit faire craindre une érythrodermie et commande la suspension momentanée du traitement.

B. — L'érythème du dixième jour.

Laissons de côté les éruptions cutanées qui surviennent à une date indifférente, qui sont accessoirement ou exceptionnellement secondaires, pour ne considérer que celles qui, en propre, constituent l'érythème du dixième jour, c'est-à-dire les érythèmes morbilliforme, scarlatiniforme et roséoliforme, sous l'aspect pur, mixte, associé ou consécutif.

Ces diverses formes offrent un certain nombre de points qui leur sont communs :

1^o La date d'apparition est toujours identique : du huitième au quatorzième jour suivant l'absorption ou la première injection, que le médicament ait été administré à dose élevée ou minime, qu'il y ait eu ou non des injections intermédiaires ;

2^o Les signes qui précèdent l'éruption, quand on les constate, sont les mêmes ;

3^o Il y a des signes généraux et le plus souvent un énanthème ;

4^o On ne constate ni prurit ni desquamation ;

5^o Les tests épidermiques sont négatifs ;

6^o La disparition de l'érythème est rapide : deux jours en moyenne ; la bénignité est très grande ;

7^o On peut en règle continuer le traitement sans aucune interruption. Sa prolongation amène soit une réaction plus faible soit aucune réaction. A ce sujet M. Milian écrit : « Les éruptions cessent après une

ou deux récidives légères par la continuation du médicament, à dose identique ou même à dose supérieure, triple ou quadruple de la première. » Ajoutons qu'un malade qui a présenté des accidents cutanés à la troisième injection et chez qui, après un temps plus ou moins long de repos, on refait une nouvelle série d'injections, ne fait que très rarement des récidives.

Ces caractères, surtout l'absence de prurit et de desquamation et la possibilité de continuer la thérapeutique sont importants à noter, car ils permettent d'éliminer une érythrodermie, surtout si elle est larvée ou débutante et si elle apparaît précocement, au dixième jour.

Les aspects de l'érythème du dixième jour rappellent singulièrement pour Tzanck les rashes, observés au cours de la période d'invasion de la variole ou de la méningococcémie : mêmes caractères de l'éruption, scarlatiniforme ou morbilliforme, parfois ortié ; durée éphémère, quelques heures à trois jours ; concomitance de signes généraux.

CHAPITRE IV

Discussions pathogéniques.

Nous avons vu que les accidents cutanés qui surviennent dans la période comprise entre le huitième et le quatorzième jour suivant le début d'un traitement chimiothérapique quelconque, sont très variés. Si nous éliminons ceux qui ne sont point caractéristiques de cette date et si nous nous contentons de vouloir expliquer ceux qui constituent le bloc de « l'érythème du dixième jour », le problème pathogénique sera plus restreint, les accidents offriront un aspect morphologique beaucoup plus proche et une interprétation univoque apparaît d'emblée comme possible.

Au début de ce travail, nous avons indiqué que trois théories ont été successivement proposées : l'intoxication, le biotropisme, l'intolérance.

Les discussions pathogéniques sont les mêmes, qu'il s'agisse d'une quelconque médication.

A propos des arsénobenzènes, l'origine toxique des accidents fut admise sans aucun doute jusqu'au moment où M. Milian, en 1917, y vit une infection ; enfin, depuis lors, M. Tzanck affirma le rôle de l'intolérance.

Ont fait l'objet de discussions identiques le mer-

cure, le bismuth et plus récemment les barbituriques.

Enfin, les sels d'or ont fait ressusciter toutes les hypothèses précédemment envisagées pour les arsénobenzènes. Une importante étude de Dumarest, Lebeuf, Mollard et Pavie a été consacrée à ce sujet et les conclusions de M. Tzanck y ont été adoptées.

L'importance pratique de ces considérations pathogéniques est énorme, car suivant qu'on accepte telle ou telle explication, on se comportera différemment quant au traitement. Admet-on une origine toxique ? Il faut interrompre ou même abandonner le traitement. Si l'on croit à l'infection, on peut continuer à traiter, mais il est nécessaire d'isoler le malade. Si l'on y voit un phénomène d'intolérance, on peut poursuivre le traitement et parfois chercher, pour des séries ultérieures, à désensibiliser l'organisme.

I. — Intoxication.

On a donné de l'intoxication de nombreuses définitions. Pour Cl. Bernard, les toxiques ou poisons sont « toutes substances qui, en raison de leur constitution physique ou chimique, ne peuvent entrer dans la composition de notre sang, ne sauraient pénétrer dans notre organisme où elles ne doivent pas rester sans y causer des désordres passagers ou durables ».

Hugounenc précise : « Le poison est une substance chimique définie, qui, introduite dans l'organisme, agit *proportionnellement à la masse* et y occasionne des désordres pouvant entraîner la mort ».

Roger en étend davantage le sens et va jusqu'à « englober les différentes modifications qui peuvent se produire dans la composition chimique des liquides de l'organisme ».

Au contraire, Tzanck a tenu à donner une définition précise de l'intoxication, lorsqu'il en fait « un phénomène parfaitement défini par le poison lui-même ou substance incapable de demeurer dans le sang sans y provoquer nécessairement des désordres graves, plus ou moins intenses, et en tous cas, proportionnels à la dose » et identiques chez tous les sujets.

Plus loin dans un tableau, en opposant intoxication, biotropisme, intolérance, nous résumerons les divers caractères de l'intoxication. Notons dès maintenant les principaux :

a) Le toxique n'agit qu'à partir d'une certaine dose, nécessaire à la production des accidents; il y a en somme un seuil de l'intoxication. Ce seuil peut être abaissé chez certains sujets, mais alors les accidents observés sont, pour ces petites doses, les mêmes que ceux déterminés par de fortes doses, chez tous les autres individus. Exemple : pour des doses minimales de quinine, de rares sujets présentent des bourdonnements d'oreilles (abaissement du seuil); d'autres sujets, pour des doses également très petites, font des éruptions variées que l'on n'observe pas à coup sûr, même pour de fortes doses de quinine (intolérance);

b) L'effet est nul si la dose est minime, plus intense si la dose est plus élevée : il y a proportionnalité de l'effet à la dose ;

c) L'accident déclenché sera le même chez tous les individus soumis à une quantité donnée de toxique et l'évolution sera la même.

d) L'intoxication est reproductible expérimentalement chez les animaux.

e) L'intoxication présente des aspects tout à fait différents suivant le médicament qui l'a provoquée. Les intoxications mercurielles donnent une néphrite. L'intoxication arsénicale est soit à forme gastro-intestinale, ressemblant à une crise de choléra aigu, soit à forme cérébro-spinale. L'intoxication cyanhydrique présente les trois phases de douleurs précordiales, de chute et convulsions, de paralysie et mort.

L'intoxication par les stupéfiants a les deux périodes d'excitation, puis de dépression. L'intoxication par le benzol produit des troubles sanguins, du purpura, de l'anémie, etc...

L'ensemble des accidents est si caractéristique d'une intoxication bien déterminée qu'avec la seule symptomatologie, on peut faire le diagnostic étiologique, ce que Tzanck exprime en disant : « l'intolérance porte la marque du produit », au contraire, l'érythème morbilliforme est dû à des substances les plus variées.

Il y a sans doute des degrés d'intoxication, des formes aiguës, subaiguës, chroniques, suivant la quantité de toxique absorbé, mais là encore, il y a un ensemble de symptômes spéciaux à chaque produit.

Dans l'intoxication chronique, les « accidents n'éclatent pas tout d'un coup ; l'action des poisons est lente et progressive ; un jour ne diffère de celui qui précède que par aggravation à peine sensible d'un malaise ayant les mêmes caractères » (Brouardel). On retrouve les caractéristiques de toute intoxication : symptomatologie toujours identique à elle-même, variable avec chaque toxique, indépendante du sujet en cause.

CRITIQUE.

Dans sa thèse de 1920, Bontelier a résumé tous les faits qui s'opposaient à l'hypothèse de l'intoxication :

1° Les arsénobenzènes sont par eux-mêmes peu toxiques ; il faudrait injecter de très hautes doses à un lapin pour qu'il succombât par intoxication. La dose mortelle pour un homme de poids moyen est de 7 gr. 80 de novar, en une seule fois ! Pratiquement, la quantité de produit administré est toujours de beaucoup inférieure à la dose toxique ;

2° Par la répétition des injections, dira-t-on, le médicament s'accumule et le seuil d'intoxication est franchi ; non, car il faudrait des injections bien plus répétées et à doses autrement massives que celles qu'on pratique couramment. On cite le cas d'une syphilitique héréditaire de 17 ans, pesant 47 kgr. qui reçut de 1922 à 1929, 230 injections de novar, dont 190 de 0 gr. 90, d'ailleurs sans résultat. Des sels d'or ont pu être faits à la dose bi-hebdomadaire de 1 gr. de crisalbine jusqu'à un total de 12 gr., sans que des accidents s'en suivissent ;

3° On produit cet autre argument : si l'arsénobenzène est peu toxique, ses produits de décomposition le sont bien davantage et ce seraient ces corps de désintégration qui intoxiqueraient l'organisme ; mais pourquoi, avec des produits de la même série, se produit-il chez certains, des éruptions et chez d'autres, aucune manifestation ?

4° On a mis les accidents observés sur le compte soit d'une impureté du médicament, soit d'une faute de technique dans sa préparation. Pourtant on observe des accidents malgré une manipulation correcte de produits absolument sûrs ; d'autre part,

comment admettre qu'avec telle ampoule, il y ait des accidents et qu'avec telle autre du même lot aucun accident ne se produise ?

5° Enfin on dit : une même dose de toxique, injectée à un individu normal n'amènera aucun trouble, injectée à un individu qui présente des lésions viscérales, elles déclancheront des troubles. Or, il a été démontré que ces troubles existaient aussi bien chez le sujet sain que chez le sujet taré.

A ces arguments fournis par Boutelier, on peut en ajouter deux autres :

6° Les injections à fortes doses devraient déclancher plus d'accidents que les injections à faibles doses. Il n'en est rien. Même Dumarest, Lebeuf, Mollard et Pavie, dans leur étude sur les accidents de la chrysothérapie, affirment que le pourcentage des complications s'est abaissé à 25 % avec des doses élevées de sels d'or, alors qu'avec une posologie bien inférieure, les complications s'élevaient à 55 % ;

7° Les accidents dus à l'intoxication s'exagèrent si on continue à alimenter l'organisme en toxique ; la pratique d'injections chimiques prouve au contraire que si on poursuit le traitement ou même si on augmente la dose, non seulement l'éruption ne devient pas plus intense, mais qu'elle s'efface très rapidement.

Aujourd'hui l'hypothèse de l'intoxication est à peu près complètement abandonnée, au moins comme principale hypothèse, capable d'expliquer tous les accidents cutanés.

L'intoxication semble entrer pour une certaine part dans quelques éruptions, comme l'érythrodermie, la kératodermie, la pigmentation.

Dans l'érythème du dixième jour, cette étiologie est inadmissible : 0 gr. 90 de novar, en trois injections, c'est une quantité bien minime d'un produit fort peu toxique !

Même pour les érythrodermies, l'intoxication n'est pas tout, en particulier, dans celles qui surviennent précocement, alors que la quantité de médicament injecté est relativement faible et en tout cas, très éloignée de la dose toxique.

Comment aussi expliquer par cette théorie la possibilité de transformation d'un érythème en érythrodermie ? Bien démonstrative à cet égard est l'observation rapportée par M. Tzanck en 1930 : un homme âgé de 53 ans fait, à l'occasion d'un traitement au novar pour syphilis tertiaire, un érythème morbilliforme, le dixième jour après la première injection ; sans interruption ni diminution, le traitement est poursuivi. Le malade fait successivement un érythème scarlatiniforme, puis une érythrodermie, enfin une dermite eczémateuse. Dans ce cas, plusieurs faits plaident contre l'intoxication : les accidents non seulement n'ont pas été aggravés par des doses de plus en plus élevées de novar, mais ont régressé vers la fin du traitement ; on n'a jamais constaté, au cours de la série, de lésions viscérales.

La possibilité de poursuivre les injections, même en augmentant les doses, c'est la meilleure preuve pra-

tique que les accidents ne sont pas de nature toxique. L'intoxication intervenant pour une part dans l'érythrodermie, on arrête le traitement ; n'intervenant pas dans l'érythème au 10^e jour, on le continue.

II. — Biotropisme.

Ce terme employé pour la première fois par M. Milian en 1917, à propos des accidents de l'arsénothérapie, a été étendu soit par lui, soit par ses élèves, aux autres substances chimiques, voire à des agents physiques ou même à des microbes.

Cet auteur l'a défini : « réveil de la virulence d'un microbisme latent de l'organisme » et encore « stimulation d'un germe latent par une cause qui l'a influencée ».

Il distingue le biotropisme ainsi conçu, par exemple le biotropisme de l'arsénobenzène pour l'hématozoaire du paludisme, du nécrotropisme qui est l'action de l'agent physique ou chimique, amenant la mort du germe, par exemple le nécrotropisme du 914 pour le tréponème. Un même médicament peut avoir à la fois les deux pouvoirs biotrope et nécrotrope ; ainsi la virulence du tréponème est exaltée par de faibles doses de novar, alors que de hautes doses détruisent ce même tréponème.

Précisant davantage la notion de biotropisme, M. Milian en distingue deux variétés :

Sous l'influence d'une substance chimique, en particulier dès le début de son introduction, les microbes qui déterminent la maladie ont leur vitalité augmentée et provoquent des accidents. Ainsi dans le traitement antisypilitique, le novar, le cyanure de

mercure, etc... aggravent la virulence du tréponème, à la suite de la première piquûre ; il se fait une réaction passagère, c'est la réaction d'Herxheimer. C'est à cette augmentation de la vitalité du germe microbien en cause que M. Milian a donné le nom de biotropisme direct. Si au contraire, cette réactivation se fait sur un microbe différent de celui de la maladie que l'on traite, c'est-à-dire un germe jusque-là saprophyte de l'organisme, on a affaire au biotropisme indirect.

Cette conception du biotropisme est fondée sur un certain nombre d'observations :

— coup de fouet donné à une vieille furonculose par le novar au cours d'un traitement antisyphilitique ;

— possibilité de reprise du traitement mercuriel, après nettoyage buccal et dentaire dans la stomatite mercurielle où pullulent des germes fuso-spirillaires ;

— poussée d'amibiase chez un ancien dysentérique, traité par les sels d'or pour une tuberculose pulmonaire ;

— chez de vieux paludéens, soignés par l'arsenic pour une syphilis, production de réactions fébriles, puis, d'une fièvre tierce ou quarte, avec présence d'hématozoaires dans le sang ;

— apparition après la troisième injection de novar, d'un érysipèle du sein avec signes généraux, chez une femme atteinte d'impétigo du sein et soignée pour syphilis.

Comme preuves de la nature biotrope des accidents cutanés, M. Milian indique :

- l'existence d'une période d'incubation, neuf jours ;
- la présence de signes infectieux ;
- une symptomatologie rappelant une maladie infectieuse ;
- le développement épidémique ;
- la possibilité de continuer le traitement.

Dans sa thèse, Garnier, élève de M. Milian, affirme que « l'aspect clinique des érythèmes du neuvième jour est d'allure très nettement infectieuse ; on peut conclure de la sorte, bien qu'on ignore le germe microbien responsable des fièvres éruptives qu'ils reproduisent : scarlatine, rougeole, rubéole, et qu'on ne puisse par conséquent faire la preuve bactériologique de leur nature ».

Les partisans actuels du biotropisme formulent trois hypothèses :

- 1^o les érythèmes sont dus à des germes particuliers ;
- 2^o les érythèmes sont dus aux germes ordinaires, mais modifiés ;
- 3^o les érythèmes sont dus aux germes ordinaires, mais évoluent sur un terrain modifié.

CRITIQUE.

Que penser de cette théorie ?

Il est certain qu'elle explique d'une façon très satisfaisante un certain nombre de faits : par une exalta-

tion de la virulence du germe, les éléments de la roséole secondaire deviennent plus intense, après une première injection de novar ; de même, on peut considérer comme réveil d'une éruption latente le cas d'un malade qui, jusque-là indemne d'éruption, fit, après sa première piqûre de 914, une efflorescence d'éléments secondaires.

Ces faits sont incontestables, mais ils sont rares.

On peut classer en plusieurs groupes les phénomènes de biotropisme :

1^o Des phénomènes infectieux absolument indéniables tels que l'herpès, le zona, le paludisme, survenant à l'occasion d'un traitement chimiothérapique. Ces infections certainement biotropiques possèdent un certain nombre de caractères qui leur appartiennent en propre :

a) Ils ne se distinguent en rien des mêmes manifestations infectieuses, lorsqu'elles surviennent indépendamment de tout traitement chimiothérapique, notamment, elles ne sont nullement atténuées ; l'herpès ou le zona médicamenteux n'offrent aucun caractère particulier ;

b) ces éruptions peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, à la première injection ou à la fin de la médication ; elles ne présentent pas de date d'apparition privilégiée.

2^o Les phénomènes de biotropisme direct : réaction d'Herxheimer, rechute, ont également des caractères bien spéciaux :

a) pour la réaction d'Herxheimer, c'est à la première piqure que la manifestation cutanée apparaît. Elle s'atténue au contraire à la deuxième ou à la troisième. On peut les éviter en faisant précéder le traitement brutal par un traitement plus doux, tel que le cyanure de Hg, et l'on peut établir en règle que cette médication, si elle est suffisamment prolongée, met à l'abri de la réaction d'Herxheimer.

b) pour les rechutes, il faut des circonstances bien déterminées pour les produire ; ces circonstances étaient précisément réalisées à l'époque où, dans l'espoir d'effectuer une « *therapia sterilisans magna* », on pratiquait un très petit nombre d'injections de novar (3 ou 4) et que l'on interrompait la médication pendant un temps plus ou moins long ; c'est dans ces conditions qu'au bout d'un mois ou deux, parfois trois, on voyait le malade revenir porteur d'une complication nettement imputable à la syphilis : neuro-récidive, chancre redux, hépatorechute, etc... Ces complications étaient alors extrêmement fréquentes ; elles ont, au contraire, disparu depuis l'institution de médications méthodiques, telles qu'on les pratique à l'heure actuelle et qui mettent constamment à l'abri des chancres redux et des neuro-récidives. Dans ces conditions, cette interprétation ne saurait être maintenue pour les autres manifestations survenant dans les mêmes circonstances. Tout au plus peut-on la maintenir pour les manifestations survenant lors de reprises thérapeutiques, après des intervalles trop longs d'absence de traitement.

3^o Pour l'érythème médicamenteux du dixième jour, le problème est plus complexe.

M. Milian estime que l'apparition d'un érythème morbilliforme n'est pas le fait d'une coïncidence ni d'une simple apparence clinique ; il en fait une vraie maladie infectieuse : cet érythème serait une rougeole ; l'érythème scarlatiniforme une scarlatine ; l'érythème rubéoliforme une rubéole.

Nous avons montré, en étudiant les diverses aspects de l'érythème du dixième jour, les caractères qui les différencient des maladies éruptives correspondantes ; différences dans le délai d'incubation, la morphologie, sa prophylaxie, même dans sa nature (pour l'érythème scarlatiniforme, la réaction d'extinction de Schultz-Charlton est négative).

Un certain nombre d'autres raisons permettent encore cette distinction :

1. En général, les signes infectieux dans les érythèmes scarlatiniforme, rubéoliforme, morbilliforme, sont très frustes, parfois totalement absents, alors qu'ils sont très marqués dans la scarlatine, la rubéole, la rougeole et que souvent ils permettent un diagnostic avant le début de l'éruption.

2. Est-il possible qu'après une période d'incubation fixe de dix jours, on puisse voir apparaître indifféremment soit une scarlatine, soit une roséole, soit une rougeole, affections dont les délais d'incubation sont si variables ?

Pour certains, « l'immunité plus ou moins forte que leur aurait conférée la première atteinte pourrait

modifier l'évolution normale de l'affection et notamment sa période d'incubation ».

Cette explication, à vrai dire bien imaginaire, ne nous fournit pas la clé du mystère de la fixité d'incubation.

3. La rougeole, la scarlatine, la rubéole sont des maladies immunisantes. Les individus, et c'est la très grande majorité, qui ont fait dans leur enfance une de ces affections ne peuvent pas, semble-t-il, contracter par la suite une nouvelle rougeole, scarlatine, rubéole. Encore plus inexplicable serait le fait d'un érythème qui se renouvelle à chaque série d'injection. Comment concevoir que le pouvoir immunisant puisse exister dans ces éruptions récidivantes ?

Pour expliquer cette absence d'immunité, on prétend que « l'atteinte antérieure conditionne l'apparition d'une rougeole, d'une scarlatine, d'une rubéole modifiée », mais ces maladies immunisantes ne sauraient laisser survenir la même maladie, modifiée ou non, même si un long intervalle sépare la première atteinte de la rechute.

Non seulement, il n'y a pas d'immunité, mais au dire de M. Milian lui-même, « les accidents surviennent toujours chez les mêmes individus, tandis que les autres sont perpétuellement indemnes ».

4° Les maladies éruptives ont un caractère épidémique très marqué, commandant un isolement immédiat et rigoureux. Or, on ne constate pas de contagion dans les salles où sont traités des syphilitiques présentant des éruptions cutanées, ni non plus

dans les sanatoria où l'on utilise les sels d'or. Il y a bien des érythèmes qui surviennent par série, mais ces accidents sont dus à un produit mal préparé et il suffit de choisir une ampoule dans un autre lot, pour qu'aucun nouveau cas ne se présente.

Garnier avoue dans sa thèse que la contagion est bien rare ; un seul exemple en a été relevé, c'est celui d'un malade atteint d'érythème morbilliforme du neuvième jour qui aurait donné chez deux sujets adultes traités par le 914, un autre érythème morbilliforme, alors qu'il aurait provoqué une rougeole typique chez deux nourrissons non traités. Garnier de conclure « chez les deux adultes plus ou moins immunisés par une atteinte antérieure, il se produisit donc une rougeole modifiée ; chez les nourrissons qui n'ont pas eu le temps de s'immuniser se fit une rougeole typique. » Au lieu de chercher à expliquer ce cas qu'on affirme être dû à une contagion, il vaudrait mieux se demander s'il ne s'agit pas là plus simplement d'une coïncidence.

A côté de ce fait unique, combien de cas de non-contagion ! Le plus démonstratif me paraît être celui d'une infirmière d'une clinique infantile qui, présentant une érythème morbilliforme, n'a transmis la rougeole à aucun des enfants hospitalisés.

5. Avec le biotropisme, on ne peut concevoir une apparition successive d'éruptions morbilliforme, scarlatiniforme, érythrodermique ; il faudrait supposer que le médicament a exalté la virulence des germes de la rougeole, puis de la scarlatine, enfin d'une pyococcie.

De même, si l'on défend la théorie de l'infection, pour expliquer l'existence d'un érythème mixte, scarlatiniforme à tel endroit et morbilliforme à tel autre, on est obligé d'admettre que ce malade présente à la fois une rougeole et une scarlatine.

6. Enfin, les observations sont nombreuses d'un même sujet qui fait une éruption toujours identique avec des produits chimiques différents. M. Tzanck dans la thèse de Sidi signale le cas d'un homme faisant un érythème scarlatiniforme au cours d'une série de novar, puis de sulfar, puis des accidents viscéraux, à propos de divers autres produits : Quinby, etc...

Est-ce que l'explication de ces faits par le terrain ne serait pas plus concevable ?

III. — Intolérance.

La notion de l'intolérance a été mise au point par M. Tzanck dans son livre « Immunité. Intolérance. Biophylaxie », où il a soigneusement noté les caractères qui permettent d'opposer l'intolérance à l'intoxication.

On admettait jusqu'alors qu'entre ces deux termes, il n'y avait qu'une simple différence de degré : pour une dose de produit inférieure à la dose toxique, l'intolérance provoque des accidents.

Pour individualiser plus nettement ces deux faits, on peut formuler les deux lois suivantes :

1^o Lorsqu'une substance détermine des accidents pour une dose dite toxique, et des intolérances pour une dose infime, dite infra-toxique, ces intolérances sont cliniquement différentes des accidents d'intoxication ;

2^o L'intolérance porte la marque de la cause, l'intolérance porte la marque du sujet.

L'intolérance est produite par la toxique ; l'intolérance est déclanchée par le réactogène. Le réactogène est de nature très diverse : aliment, agent physique, substance chimique ; il agit à dose variable, mais toujours infra-toxique et déclanche des accidents qui ne sont pas en rapport avec sa dose, bien au contraire ; c'est même sur ce caractère d'épuisement d'effet par des doses répétées ou élevées que sont basées les méthodes de désensibilisation.

INTOXICATION

L'agent nocif est un toxique.
Dose massive identique pour tous.
Effets proportionnels aux doses.
L'intoxication semble logiquement liée à sa cause.

La lésion dépend de la nature du toxique, de sa concentration, de la durée de son application.

Lésions destructives pour une dose et une durée suffisantes.

Empreinte de la cause.
Rôle du terrain accessoire.

Pas d'incubation.
Evolution progressive.
Existence de séquelles ; cicatrices.

Recherche de l'agent toxique.

BIOTROPISME

1. *Point de vue étiologique.*

L'agent nocif est un microbe.
Dose nocive variable.
Effets non proportionnels.
Le biotropisme dépend du germe.

2. *Point de vue anatomo-pathologique.*

La lésion dépend du microbe en cause ou d'un microbe saprophyte (biotropisme direct, indirect).

Lésions évoluant comme celles d'une maladie infectieuse.

3. *Point de vue clinique.*

Empreinte du germe.
Rôle du microbe essentiel.

4. *Point de vue évolutif.*

Incubation.
Allure infectieuse des accidents.
Pas de séquelles.
Immunité-contagion.

5. *Tests expérimentaux.*

Recherche bactériologique.

6. *Traitement.*

Traitement de la maladie infectieuse (isolement).

INTOLERANCE

L'agent nocif agit en tant que réactogène.
Dose nocive individuelle.
Parfois épuisement de l'effet aux doses supér.
L'intolérance peut paraître paradoxale.
Elle dépend surtout de l'individu.

Réactions identiques pour des causes différentes, inflammatoires :
a) Locales : tissulaires ;
b) Générales : neuro-végétatives et vasculaires.

Lésions fluxionnaires et spontanément résolutives.

Empreinte du sujet.
Rôle du tempérament essentiel.

Incubation ou phase préparatoire.
Crises générales (guérison subite, définitive).
Inflammations locales généralement résolutives.

Etude de l'hypersensibilité.
Anaphylaxie passive.
Prausnitz-Kütnzer.
Cutiréaction.

Désensibilisation (antianaphylaxie, vaccination).

L'intolérance se présente avec des caractères bien particuliers que nous reproduisons plus loin dans un tableau et que nous pouvons résumer dans deux définitions :

« L'intolérance est une manifestation éminemment active qui permet à l'organisme de répondre de façon identique à des sommations diverses et de façon différente à une même sommation ».

Ou encore : « c'est un processus biologique réactionnel en présence d'un facteur (réactogène) avant même qu'il soit en état de nuire. Ce processus essentiellement défensif peut dépasser son but et donner des accidents, généraux ou locaux, innés ou acquis, qui traduisent l'hypersensibilité de l'organisme et peuvent être évités par désensibilisation ».

On peut distinguer avec Tzanck deux sortes d'intolérance :

- 1° l'intolérance individuelle dont nous venons de dire les caractères, où les réactions diffèrent suivant chaque sujet ; il y a alors individualité du sujet ;
- 2° l'intolérance collective où les réactions sont identiques pour tous les individus de la même espèce ; il y a là individualité de l'espèce. L'intolérance familiale rentre dans cette catégorie.

Nous ne dirons rien du processus intime à la base de l'intolérance ; on ne sait s'il s'agit d'une lésion d'organes d'élimination, d'emmagasinement, de neutralisation ; s'agirait-il plus vraisemblablement d'une

floculation ou d'un déséquilibre neuro-sympathique ?

Quoi qu'il en soit, le terrain est presque tout et l'on comprend alors que la réaction soit la même pour des causes bien différentes. C'est ce qui s'observe dans les accidents chimiothérapiques. A propos des érythèmes médicamenteux, Besnier a mis en évidence cette prédisposition individuelle, en disant : « ce n'est pas le médicament, c'est le malade qui fait l'éruption ».

Cette intolérance peut se manifester sur n'importe quel organe : foie, rein, peau, articulations, etc...

Nous espérons montrer que l'érythème chimiothérapique du dixième jour est une réaction individuelle, qu'il est lié au terrain, ou pour tout dire, que c'est une intolérance vaso-motrice cutanée.

Nous l'affirmons en produisant des arguments qui tous, vont à l'encontre des phénomènes d'intoxication :

1^o Les accidents cutanés du dixième jour sont identiques pour des agents chimiques bien différents, par exemple, une roséole médicamenteuse produite soit par une injection de novar, soit par une ingestion de luminal, soit par injection de jaune d'acridine. Ce sont les poly-intolérances de M. Gougerot ;

2^o Ces accidents sont des faits individuels. A l'introduction d'un médicament dans l'organisme, le terrain régit de diverses manières ; l'éruption cutanée n'est qu'une variété des réactions organiques. Cette réaction n'est pas caractéristique du produit ; elle est caractéristique de l'individu ;

3° Pour que les accidents soient déclanchés, il est nécessaire qu'il y ait prédisposition ; une dose minimale produira, si le terrain est préparé. Il y a une phase de préparation, dix jours en moyenne dans les éruptions cutanées, qui en clinique, s'appelle période d'incubation, après laquelle se manifeste la sursensibilité locale.

On peut rapprocher de cette réaction deux phénomènes où l'intervalle libre est identique : la maladie sérique et les phénomènes d'anaphylaxie ;

4° L'éruption cutanée a une évolution très brève ; elle disparaît sans laisser de séquelle, après deux jours ou même moins, l'érythème s'efface, la guérison est brusque, subite, définitive ; il se fait une vraie crise générale. Les accidents d'intoxication au contraire évoluent progressivement et laissent souvent des séquelles ;

5° La possibilité, dans certains cas, de désensibiliser l'organisme est un autre argument en faveur de l'intolérance. Cette désensibilisation permet de poursuivre le traitement sans qu'apparaisse à aucun moment un accident nouveau et en général rend possible la tolérance du sujet pour des séries ultérieures.

Mais si, par bien des points, ces accidents cutanés secondaires rappellent les accidents de choc, ils ne sont pourtant pas, comme eux et plus généralement comme tous les accidents immédiats (crise nitritoïde, etc.), d'origine humorale. Trois faits s'y opposent :

- l'apparition des accidents est moins brutale ;
- la réaction humorale ne peut être mise en évidence : cuti, intra-dermo, anaphylaxie passive et Prausnitz-Küstner sont en règle négatifs ;
- le traitement peut être repris.

Ce ne sont pas non plus des accidents tissulaires, comme les accidents tardifs, car :

- les tests cutanés ne sont jamais positifs ;
- il n'y a ni prurit, ni desquamation.

L'érythème du dixième jour semble être, comme tout rash, d'origine vaso-motrice.

En affirmant le rôle du terrain, nous n'entendons pas affirmer que pour tous les accidents cutanés ou viscéraux, l'intolérance joue seule. Si l'intolérance pure est manifestement en cause quand le réactogène est parfaitement inoffensif ou quand la dose employée est sans effet pour tous les individus, si, dans l'intolérance innée, elle compte pour elle seule, pratiquement, dans les accidents chimiothérapiques, à côté de la part prépondérante réservée à l'organisme, il y a aussi une part nocive, toxique qui peut n'être pas négligeable.

Nous pouvons donc soupçonner que ces deux causes existent, fort inégales d'ailleurs, mais que, pour une substance donnée, on peut distinguer les accidents de l'intoxication que seule provoque cette substance

sur tous les sujets, pour peu qu'on atteigne la dose nécessaire, des accidents d'intolérance qui s'observent seulement chez les sujets prédisposés et qui sont identiques pour des substances très diverses (Furic).

CHAPITRE V

Conclusions.

I. — Les accidents de la chimiothérapie sont nombreux. Ils ont été groupés de façons diverses. Le classement le plus satisfaisant doit tenir compte à la fois de la clinique et du mécanisme physio-pathologique dont ils relèvent. Un pareil classement coïncide avec celui qu'on obtient en se basant sur leur date d'apparition, ce qui permet de les distinguer en :

- accidents immédiats, surtout humoraux, s'apparentant aux accidents des réinjections sériques ;
- accidents médiats relevant de mécanismes généraux d'ordre vaso-moteur ;
- accidents tardifs qui sont surtout d'ordre tissulaire.

II. — Les accidents immédiats et tardifs sont bien connus, nous n'avons pas à les envisager ici ; par contre, ce qui nous intéresse, ce sont les accidents médiats dont l'ensemble constitue, à notre avis, un véritable syndrome secondaire de la chimiothérapie, comparable à celui décrit par Hutinel, à propos des maladies infectieuses.

III. — Ce syndrome est constitué par : les érythèmes, le purpura, certains ictères, l'apoplexie séreuse.

Ces divers éléments peuvent soit être isolés soit apparaître en un tableau complexe.

Leurs caractères communs principaux en sont les suivants :

- ils apparaissent aux environs du dixième jour ;
- ils sont fluxionnaires, évoquant l'idée d'une inhibition vaso-motrice :
- ils peuvent être exceptionnellement de la plus haute gravité ; mais lorsqu'ils guérissent, ils n'entraînent après eux aucune séquelle ;
- ils sont le plus souvent éphémères ;
- ils permettent la poursuite du traitement ou sa reprise ; dans ce cas, même s'ils se renouvellent, ils sont de plus en plus atténués ;
- ils n'offrent pas de lésions histologiques, au moins au début, sauf complications.

IV. — Parmi les accidents constituant le syndrome secondaire, les mieux caractérisés sont les manifestations cutanées que nous avons étudiées plus particulièrement dans ce travail, en raison de la visibilité des symptômes, ce qui permet une analyse plus précise.

De ces accidents cutanés les plus apparents et les mieux connus sont les érythèmes du dixième jour : scarlatiniforme, morbilliforme, rubéoliforme, assimilés à l'origine par M. Milian, à des scarlatines, rougeoles, rubéoles atténuées. En réalité, ils sont com-

plètement différents de ces maladies infectieuses dont ils ne possèdent ni la date d'incubation précise, ni les caractères cliniques si particuliers à chacune d'entre elles, ni les caractères épidémiologiques et immunologiques, ni les complications si fréquentes et si particulières à ces pyrexies.

Toutes ces raisons empêchent de les assimiler actuellement à autant de rougeoles, scarlatines, rubéoles, réveillées par le traitement. S'ils sont de nature infectieuse, ce qui est possible, on peut avec M. le professeur Gougerot, voir là des manifestations infectieuses, mais différentes de ces pyrexies.

On peut également les considérer, avec notre Maître M. Tzanck, comme l'expression de réactions vasomotrices, connues sous le nom de rashes et capables de survenir aussi bien au cours de maladies infectieuses qu'en dehors d'elles. D'après cette conception, ils constitueraient l'un des éléments du syndrome secondaire de la chimiothérapie.

V. — Il faut distinguer encore l'érythème du dixième jour de l'érythrodermie qui :

- survient n'importe quand, au cours du traitement, même après sa cessation ;
- présente les lésions histologiques de l'eczéma (spongieuse, vésicules primordiales) ;
- est prurigineuse ;
- desquame ;
- peut évoluer très longuement ;

- a des tests épidermiques positifs ;
- interdit la reprise du traitement.

VI. — En définitive, les rashes de la chimiothérapie et les érythrodermies sont des phénomènes qui intéressent un tissu différent dans les deux cas et relèvent d'un mécanisme distinct :

- vaso-moteurs dans les érythèmes ;
- cutanés dans les érythrodermies.

Ces complications cutanées sont les unes et les autres des intolérances, générales en cas de rashes, tissulaires, en cas d'érythrodermie.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie,
J. PERRON.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAJOUANINE, MAURIC et FAUVERT. — Accidents de la médication par l'or (*Science médicale pratique*, 1 et 15 avril 1934).
- ASDERY. — Les aurides biotropiques. Thèse Paris, 1933.
- BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1920.
- BROUARDEL. — Les intoxications.
— Etude sur l'arsénicisme. Thèse de Paris, 1917.
- BULLIARD. — Erythème scarlatiniforme récidivant consécutif à des injections de néosalvarsan (*Annales de Derm. et de Syph.*, 1913, p. 468).
- CODVELLE et SOHIER. — Scarlatine biotropique après injections de sels d'or (*Soc. méd. des Hôp. Paris*, 1^{er} juillet 1932).
- COSTE, FORESTIER et BOURDERON. — Accidents biotropiques dus à l'or (*Soc. méd. des Hôp. Paris*, 1^{er} juillet 1932, p. 1164).
- DECROP. — Accidents de la médication bismuthique. Eruption scarlatiniforme après injection de muthanol (*Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 1924, p. 456).
- DUMARET, LEBEUF, MOLLARD et PAVIE. — Intoxication, Biotropisme, Intolérance au cours des accidents de la Chrysothérapie (*Journal de Méd. et Ch. prat.*, 25 avril 1932).
- FOUQUET et MACHTOU. — Manifestations cutanées au cours

du traitement du bismuth seul ou associé au mercure (*Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph. Paris*, 1925, p. 289).

FOURCADE. — Accidents thérapeutiques de la Chrysothérapie dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Thèse Montpellier, 1931.

FURIC. — Les accidents des sels d'or. Thèse Paris, 1934.

GARDERET. — Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'aurothérapie. Thèse Paris, 1931.

GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzènes. Thèse Paris, 1929.

GOUGEROT, BURNIER, COHEN et PATTE. — Erythrodermie aurique précoce dès le 11^e jour (*Arch. Derm. Syph. de la Clin. de Saint-Louis*, sept. 1932).

GOUGEROT et CARTEAUD. — Erythrodermie aurique d'apparition précoce. Action curative sur le lupus érythémateux d'une dose très faible (*Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, nov. 1930).

GOUGEROT, CARTEAUD et IGLÉSIAS. — Erythrodermie précoce (*Arch. Derm. Syph. de l'Hôp. Saint-Louis*, sept. 1932).

GOUGEROT et IGLÉSIAS. — Un nouveau cas d'érythrodermie toxique aurique précoce au huitième jour (*Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph.*, déc. 1930).

GOUGEROT, COHEN et PATTE. — Erythrodermie aurique précoce dès le 11^e jour (*Bull. de la Soc. fr. de Derm. et Syph.*, janvier 1932).

JAUSION, PECKER et MEDIONI. — Les accidents de l'acridinothérapie (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 mars 1931).

LACAPÈRE et LÉPINAY. — Eruption urticarienne localisée à la suite d'injections d'arsénobenzènes (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, mars 1923).

- LEBEUF et MOLLARD. — Morphologie des aurides (*Ann. de Derm. et de Syph.*, t. II, n° 2, février 1931).
- LEREDDE. — Les accidents de Salvarsan. Mécanisme et Prophylaxie (*Journal des Praticiens*, 1914, p. 481).
- MILIAN. — Arsénobenzol, Erythème et Rubéole (*Paris méd.*, 1917).
- L'érythème scarlatiniforme de l'arsénobenzol est fonction d'infection (*Ann. mal. vén.*, 1920, p. 535).
 - Les érythèmes arsenicaux du neuvième jour (*Revue méd.*, 1920, p. 222).
 - Les éruptions morbilliformes biotropiques sont des rougeoles (*Revue fr. de Derm. et Syph.*, n° 12, 1926, p. 633).
 - Le biotropisme.
- MILIAN et LAFOURCADE. — Erythèmes du neuvième jour provoqué par le tréparsol « per os » (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, Paris, 1925, p. 358).
- POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénothérapies de la Syphilis. Thèse Paris, 1920.
- SAVIGNY. — Les accidents cutanés au cours des traitements arsenico-bismuthiques. Thèse Paris, 1929.
- SÉE. — Les phénomènes d'intolérance à la quinine (*Gazette des Hôpitaux*, 17 juin 1931).
- SIDI. — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie. Thèse Paris, 1932.
- TOURAINE. — Lichens polymorphes post-auriques (*Soc. fr. de Derm. et Syph.*, 8 février 1934).
- TZANCK. — Immunité. Biophylaxie. Intolérance.
- Accidents de la chimiothérapie (*Revue le Sang*, n° 8, 1932).
 - Contribution à l'étude des accidents cutanés de la

chimiothérapie antisyphilitique (*V^e Congrès des Dermatologistes*, Lyon, juillet 1934).

— Intolérance individuelle (*Presse médicale*, 6 nov. 1935).

— Accidents des arsénobenzols (*Bull. de l'Ac. de Méd.*, 24 mai 1937).

TZANCK et COTTET. — Les intolérances rénales (*Presse médicale*, 14 mars 1934).

TZANCK, SIDI et KLOTZ. — Les intolérances articulaires (*Sem. des Hôp. de Paris*, n° 34).

WEILL. — Les accidents cutanés de la chrysothérapie (*L'art méd.*, 30 avril 1933).

